

На правах рукописи

ЛОГИНОВА ИРИНА ВАЛЕРИАНОВНА

**СЕЛЕКТИВНОЕ ОКИСЛЕНИЕ
ОРГАНИЧЕСКИХ СУЛЬФИДОВ
ДИОКСИДОМ ХЛОРА**

02.00.03 – органическая химия
(химические науки)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Нижний Новгород - 2005

Работа выполнена в Институте химии Коми научного центра
Уральского Отделения Российской Академии наук

Научный руководитель: **Кучин Александр Васильевич**
доктор химических наук,
член-корреспондент РАН

Официальные оппоненты: **Додонов Виктор Алексеевич**
доктор химических наук,
профессор

Субботин Андрей Юрьевич
кандидат химических наук,
доцент

Ведущая организация: Нижегородский институт
металлоорганической химии

Защита состоится 16 декабря 2005 г. в 13 часов 30 минут
на заседании диссертационного совета Д 212.165.06 в
Нижегородском государственном техническом университете г.
Нижний Новгород, ул. Минина, 24.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке
Нижегородского государственного технического университета.

Автореферат разослан 14 ноября 2005 г.

Ученый секретарь
Диссертационного Совета
доктор химических наук, профессор

Соколова Т.Н.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Сульфоксиды находят широкое применение в качестве флотореагентов, экстрагентов редких металлов, селективных растворителей и физиологически активных веществ. Получение сульфоксидов возможно окислением сульфидов различными окислителями. Для получения сульфоксидов из сульфидов используют пероксид водорода, органические пероксикислоты, гидропероксиды и пероксиды, различные типы галогеносодержащих окислителей, в том числе свободные галогены; азотную кислоту, различные азотсодержащие окислители; кислород и другие. Большинство применяемых в настоящее время окислителей имеют относительно низкую селективность, образующиеся сульфоксиды легко подвергаются дальнейшему окислению с образованием сульфонов.

Одним из доступных окислителей, получаемых промышленным способом, является диоксид хлора (ClO_2). В промышленных масштабах ClO_2 применяют в качестве биоцида при обработке питьевой воды и для отбеливания бумаги. Информация о применении ClO_2 в органическом синтезе незначительна. Имеются отдельные публикации по окислению диоксидом хлора аминов, фенолов, олефинов, карбонильных соединений и отсутствуют публикации о реакции диоксида хлора с сульфидами. Поэтому является актуальной задачей разработка селективного метода окисления органических сульфидов диоксидом хлора.

Работа выполнена в соответствии с планом НИР Института химии Коми НЦ УрО РАН по теме «Разработка методов синтеза и окисления сера- и кислородсодержащих органических соединений» (№ Гос. регистрации 01.2.00102724). Научные исследования проводились при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (Грант РФФИ "Урал-2001" № 01-03-96404).

Цель работы

Поиск новых методов хемоселективного окисления органических сульфидов до сульфоксидов.

Научная новизна

- Впервые для селективного окисления органических сульфидов предложен диоксид хлора.

- Найдено, что хемоселективное окисление органических сульфидов диоксидом хлора является эффективным и удобным способом получения органических сульфоксидов.

- Выявлены закономерности селективного окисления сульфидов от мольного соотношения субстрат/окислитель, температуры, растворителя, варианта подачи окислителя.

- Установлено, что окисление серосодержащих аминокислот ClO_2 приводит к образованию хиральных сульфоксидов.

Практическая значимость

Разработан новый метод хемоселективного окисления сульфидов различной структуры. Предложенный метод защищен патентами РФ.

Апробация работы

Результаты исследований были представлены на международной конференции "International Memorial I. Postovsky Conference on Organic Chemistry", Екатеринбург, 1998; 4-ом Международном симпозиуме по химии и применению фосфор-, сера- и кремнийорганических соединений / "Петербургские встречи", Санкт-Петербург, 1998 и 2002; 12-ой и 13-ой международных конференциях "International Conference of Organic Synthesis", Венеция, 1998 и Варшава, 2000; совещании "Лесохимия и органический синтез", Сыктывкар, 1998; Молодежной научной школе по органической химии, Екатеринбург, 1999 и 2002; XX Всероссийской конференции по химии и технологии органических соединений серы, Казань, 1999; Всероссийской конференции "Химия и технология растительных веществ", Сыктывкар, 2000 и Казань, 2002; 4-ом Всероссийском симпозиуме по органической химии "Органическая химия – упадок или возрождение?", Москва, 2003; и на XVII Менделеевском съезде по общей и прикладной химии, Казань, 2003.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 6 статей (из них 3 в центральной печати), 2 патента и тезисы 9 докладов на конференциях.

Объем работы

Диссертационная работа состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части и библиографического списка литературы, который содержит 161 наименование работ отечественных и зарубежных авторов. Диссертация изложена на 122 страницах машинописного текста, содержит 64 схемы, 6 рисунков и 8 таблиц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении дано обоснование актуальности рассматриваемой проблемы, сформулирована цель работы. В литературном обзоре собрана информация о реакции окисления сульфидов различными окислителями. Далее следуют результаты исследования и их обсуждение. В экспериментальной части описано проведение эксперимента.

РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Основное направление работы посвящено исследованию реакции различных органических сульфидов с ClO_2 .

Нами был использован ClO_2 , получаемый промышленным способом в виде водного раствора с концентрацией 5-7 г/л на ОАО "МБП Сыктывкарский ЛПК".

Идентификация и установление структур продуктов реакций проведены методами газожидкостной и тонкослойной хроматографии, элементного анализа, ИК-, ЯМР-спектроскопии.

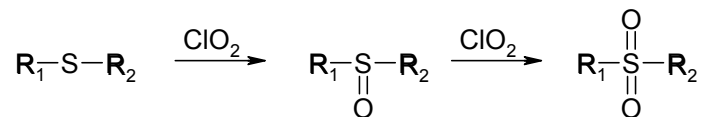
1. Подбор условий селективного окисления сульфидов до сульфоксидов

Недостатком многих известных процессов окисления органических сульфидов является низкая хемоселективность. Мы разработали метод окисления сульфидов, который позволяет получать сульфоксиды различного строения с высоким выходом.

В ходе поиска оптимальных условий селективного окисления сульфидов до сульфоксидов и сульфонов диоксидом хлора определено влияние соотношения субстрат/окислитель, температуры, растворителя, варианта подачи окислителя.

Окисление сульфидов происходит по схеме 1:

Схема 1



- | | | |
|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| (1) $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{Pr}$ | (7) $\text{R}_1 = \text{R}_2 = p\text{-BrC}_6\text{H}_4$ | (11) $\text{R}_1 = \text{Me}; \text{R}_2 = \text{Bu}$ |
| (2) $\text{R}_1 = \text{R}_2 = i\text{-Bu}$ | (8) $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{Me}$ | (12) $\text{R}_1 = \text{Me}; \text{R}_2 = \text{Et}$ |
| (3) $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{Bu}$ | (9) $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{Bn}$ | (13) $\text{R}_1 = \text{Me}; \text{R}_2 = \text{Ph}$ |
| (4) $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{C}_8\text{H}_{17}$ | (10) $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{Ph}$ | (14) $\text{R}_1 = \text{Ph}; \text{R}_2 = \text{C}_6\text{H}_{13}$ |
| (5) $\text{R}_1 = \text{R}_2 = p\text{-Tol}$ | | (15) $\text{R}_1 = \text{C}_6\text{H}_{13}; \text{R}_2 = \text{Pr}$ |

Влияние соотношения субстрат/окислитель изучено при окислении дипропилсульфида (1) барботированием смеси диоксида хлора с воздухом в дихлорметане и диизобутилсульфида (2) водным раствором диоксида хлора (таблица 1).

Таблица 1

Влияние мольного соотношения сульфид/ ClO_2 на селективность реакции при 20 °С

Сульфид	Мольное соотношение сульфид/ ClO_2	Конверсия сульфида, %	Содержание по ГЖХ, %	
			Сульфоксид	Сульффон
Дипропилсульфид	1 : 0.5	97	98	2
	1 : 0.75	99	62	38
	1 : 1	100	45	55
	1 : 2	100	9	91
Диизобутилсульфид	1 : 0.5	98	97	3
	1 : 1	99	62	38

Установлено, что при проведении окисления в избытке сульфида (окислитель подается в реакционную смесь дозировано, т.е. прямой порядок подачи реагентов), при мольном соотношении сульфид/ ClO_2 , равном 1/0,5, образуются сульфоксиды с выходом 97-98 %, при этом содержание сульффона не превышает 2-3 %. При соотношении 1/0,75÷2 образуется смесь сульфоксидов и сульфонов. Для получения сульффона применим обратный порядок подачи реагентов, когда в раствор ClO_2 дозировано подается сульфид. В первом случае в реакционной смеси количественно преобладает сульфид, взаимодействие которого с дозировано поступающим ClO_2 более вероятно, чем взаимодействие ClO_2 с образовавшимся сульфоксидом. Во втором случае в реакционной смеси преобладает ClO_2 , который может вступать в реакцию как с дозировано поступающим сульфидом, так и с образовавшимся сульфоксидом.

При смешивании органических сульфидов и раствора ClO_2 в дихлорметане реакция протекает не всегда селективно (табл.2), т.к. сульфиды с электронодонорными заместителями более реакционноспособны, чем с электроноакцепторными.

Таблица 2

Результаты окисления сульфидов при смешении реагентов, при соотношении сульфид/ ClO_2 , равном 1/0,5

Сульфид	Конверсия сульфида, %	Содержание по ГЖХ, %	
		Сульфоксид	Сульффон
Диоктилсульфид	53	11	89
Дипропилсульфид	71	59	41
Метилбутилсульфид	87	100	–
Дифенилсульфид	99	100	–

В связи с хорошей растворимостью диоксида хлора в различных средах окисление проведено:

- водным раствором диоксида хлора (вариант 1);
- раствором ClO_2 в органическом растворителе (вариант 2);
- барботированием смеси диоксида хлора с воздухом (вариант 3).

Не является препятствием окисление водным раствором диоксида хлора сульфидов, нерастворимых в воде. Это объясняется легким переходом диоксида хлора из водной фазы в органическую. Поэтому практически не имеет значения растворен ли сульфид в каком-либо органическом растворителе или реакция проводится без растворителя.

Мы провели окисление сульфидов всеми тремя вариантами подачи окислителя (табл. 3).

Таблица 3

Результаты окисления сульфидов при мольном соотношении сульфид/ $\text{ClO}_2 = 1/0,5$ и температуре $20\text{ }^\circ\text{C}$

R_1	R_2	Вариант подачи окислителя	Растворитель	Конверсия сульфида, %	Содержание по ГЖХ, %	
					Сульфоксид	Сульффон
Pr	Pr	1	CH_2Cl_2	97	98	2
		2	CH_2Cl_2	98	98	2
		3	CH_2Cl_2	95	99	1
i-Bu	i-Bu	1	AcOEt	98	97	3
		2	AcOEt	95	99	1
		3	AcOEt	91	97	3
C_8H_{17}	C_8H_{17}	1	CH_2Cl_2	95	97	3
		2	CH_2Cl_2	91	99	1
		3	CH_2Cl_2	92	97	3
Me	Bu	1	CH_2Cl_2	97	98	2
		2	CH_2Cl_2	98	95	5
		3	CH_2Cl_2	89	100	–

Сравнение полученных результатов показало, что ClO_2 удобен в применении при различных вариантах подачи окислителя, несмотря на то, что реакция в органическом растворителе идет быстрее, выход и селективность окисления не сильно отличаются от соответствующих результатов всех методов.

Для выявления продуктов распада диоксида хлора окисление сульфидов (1 и 2) проводили с ловушкой-циклогексенем. Сравнивая

физические характеристики полученных продуктов хлорирования циклогексена (16) (температура кипения и показатель преломления) с литературными данными установлено, что при окислении сульфидов газообразным ClO_2 в апротонных растворителях выделяется молекулярный хлор, о чем свидетельствует образование

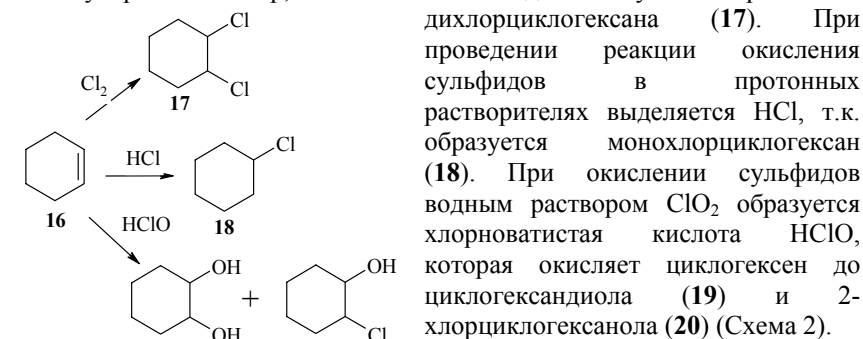


Схема 2

Влияние растворителя на выход сульфоксидов при окислении сульфидов диоксидом хлора исследовано на примере дипропилсульфида (1). Окисление осуществлено при мольном соотношении сульфид/ ClO_2 , равном $1/0,5$, в течение 60 мин при температуре реакции $20\text{ }^\circ\text{C}$ барботированием ClO_2 с воздухом. В качестве растворителей использовали четыреххлористый углерод, этилацетат, гексан, дихлорметан. Выход дипропилсульфоксида в зависимости от используемого растворителя представлен в таблице 4.

Таблица 4

Влияние растворителя на выход продуктов реакции

Растворитель	ϵ_r	Конверсия сульфида, %	Содержание по ГЖХ, %	
			Сульфоксид	Сульффон
C_6H_{14}	1,88	82	95	5
CCl_4	2,23	91	97	3
AcOEt	6,02	94	98	2
CH_2Cl_2	8,93	95	99	1

Из данных в табл. 4. видно, что с ростом полярности растворителя наблюдается незначительное увеличение содержания сульфоксида в смеси продуктов, при этом конверсия дипропилсульфида возрастает. Так, при переходе от неполярного гексана ($\epsilon_r = 1,88$) к полярному дихлорметану ($\epsilon_r = 8,93$) содержание дипропилсульфида возрастает от 95 % до 99 %.

Зависимость селективности окисления дипропилсульфида диоксидом хлора от температуры изучена в диапазоне 0-50 °С в среде дихлорметана (табл. 5). Окисление проведено при мольном соотношении сульфид/ClO₂, равном 1/0,5, барботированием ClO₂ с воздухом в течение 30 минут.

Таблица 5

Влияние температуры на выход продуктов реакции

Т, °С	Конверсия дипропилсульфида, %	Содержание по ГЖХ, %	
		Дипропилсульфоксид	Дипропилсульфон
0	56	100	–
10	79	100	–
20	97	98	2
30	100	82	18
40	100	70	30
50	100	63	37

Конверсия дипропилсульфида зависит от температуры реакции. Проводя реакцию в определенный промежуток времени (30 мин) установлено, что при низких температурах (0-10 °С) сульфид вступает в реакцию значительно медленнее, единственным продуктом окисления, в данном случае, является дипропилсульфоксид. Более полная конверсия (97 %) дипропилсульфида с высоким выходом дипропилсульфоксида (98 %) и незначительным количеством дипропилсульфона (2 %) были получены при температуре 20 °С. Дальнейшее повышение температуры приводит к полной конверсии дипропилсульфида, при этом понижается селективность окисления сульфидов, т.к. продуктом реакции является смесь, состоящая из сульфоксида и сульфона. Понижение температуры – замедляет скорость реакции, об этом свидетельствуют результаты, полученные при окислении дипропилсульфида, проведенные до полной конверсии исходного реагента при различных температурах (табл. 6).

Таблица 6

Продолжительность окисления дипропилсульфида до полной конверсии в зависимости от температуры

Т, °С	Время, мин.	Конверсия дипропилсульфида, %	Содержание по ГЖХ, %	
			Дипропилсульфоксид	Дипропилсульфон
0	120	98	99	1
10	70	99	97	3
20	30	97	98	2
30	25	100	82	18
40	20	100	76	24
50	15	100	72	28

Т.о. окисление симметричных и несимметричных диалкил-, диарил-, алкиларилсульфидов диоксидом хлора целесообразно проводить при использовании стехиометрического количества окислителя, отвечающего соотношению сульфид/ClO₂, равному 1/0,5, температуре реакции 20 °С, в дихлорметане и этилацетате, а также без использования растворителя. При этом конверсия сульфида составляет 90-100 %, основным продуктом окисления является сульфоксид с чистотой по данным ГЖХ 95-100 %.

2. Применение разработанного метода окисления сульфидов до сульфоксидов

Разработанный метод синтеза сульфоксидов был применен нами для окисления сульфидов различного строения. Окисление симметричных (**3, 5, 7, 8, 9, 10**) и несимметричных сульфидов (**12, 13, 14, 15**) проведено при соотношении сульфид/ClO₂, равном 1/0,5, температуре реакции 20 °С и при различных вариантах подачи окислителя. Контроль за ходом реакции проводили методом ТСХ, который позволяет остановить реакцию на стадии образования сульфона. Результаты представлены в таблице 7.

Таблица 7

Окисление сульфидов диоксидом хлора

R ₁	R ₂	Вариант подачи окислителя	Растворитель	Конверсия сульфида, %	Содержание по ГЖХ, %	
					Сульфоксид	Сульффон
Bu	Bu	1	AcOEt	91	97	3
<i>p</i> -Tol	<i>p</i> -Tol	2	AcOEt	94	100	–
<i>p</i> -Tol	<i>p</i> -Tol	3	AcOEt	94	100	–
Ph	Ph	1	AcOEt	82	100	–
Ph	Ph	3	AcOEt	94	100	–
<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	1	CCl ₄	96	100	–
<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	3	CCl ₄	97	100	–
Me	Me	3	–	93	100	–
Bn	Bn	1	AcOEt	87	95	5
Bn	Bn	3	AcOEt	98	100	–
Me	Et	1	AcOEt	97	100	–
C ₆ H ₁₃	Pr	1	AcOEt	76	95	5
Ph	C ₆ H ₁₃	1	–	68	98	2
Ph	C ₆ H ₁₃	1	AcOEt	78	95	5
Me	Ph	1	AcOEt	93	100	–
Me	Ph	2	AcOEt	100	95	5

ГЖХ анализ показал, что все сульфиды окисляются в данных условиях до соответствующих сульфоксидов с содержанием основного вещества по ГЖХ 95-100 %.

Таким образом, установлена возможность селективного окисления сульфидов до сульфоксидов ClO₂.

3. Окисление функциональных и полифункциональных сульфидов

Функциональные и полифункциональные сульфиды применяются в качестве регуляторов роста растений, экстрагентов благородных металлов, растворителей, вспенивателей-собираателей медно-цинковых руд. Окисление их с образованием соединений, содержащих сульфинильную группу, способствует усилению биологической активности и экстрагирующей способности. В связи с этим нами проведено хемоселективное окисление кетосульфидов (4-метил-3-

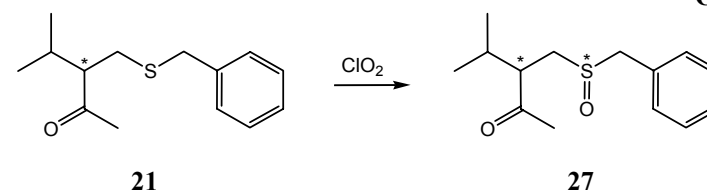
[[[(фенилметил)тио]метил]-2-пентанона (21), 2-[[[(фенилметил)тио]метил]циклогексанона (22), 1-фенил-3-[[[(фенилметил)тио]метил]-2-[[[(фенилметил)тио]метил]-1-пропано (23)) и полифункциональных сульфидов 1-бутилтио-4-нитробензола (24), 2-бензилтио-1Н-бензоимидазол (25) и 5-метилтио-1-фенил-1Н-тетразола (26)) диоксидом хлора.

Исходные кетосульфиды были получены по реакции тиометилирования кетонов (метилизобутилкетона, циклогексанона и ацетофенона) формальдегидом и бензилмеркаптаном. В связи с тем, что в использованных кетонах имеется несколько реакционных центров, для получения моно(алкилтиометил)кетонов брали пятикратный избыток кетона. В результате получены кетосульфиды (21) и (22) с выходами 65 % и 72 % соответственно.

Реакцию монотиометилирования не всегда можно провести достаточно селективно, так как подвижность протона в молекулах моно(алкилтиометил)кетонов более высокая, чем у исходных кетонов. Поэтому введение второй группировки протекает с высокой скоростью. В частности нами был получен *бис*-кетосульфид (23) с выходом 78 %.

Подобраны условия селективного окисления кетосульфидов до кетосульфоксидов. При окислении кетосульфидов (21) и (22) водным раствором ClO₂ при соотношении сульфид/окислитель, равном 1/0,5, и температуре реакции 20 °С получены кетосульфоксиды, не содержащие примеси сульфона, с выходом 71 % и 74 %, соответственно (схемы 4 и 5). При окислении кетосульфидов, содержащих хиральный центр, образуются диастереомеры.

Схема 4



Установлено, что кетосульфоксид (27) является смесью двух диастереомеров, о чем свидетельствует наличие в спектре ЯМР ¹Н двух синглетов в области 3.94 м.д. и 4.11 м.д. протонов метиленовой группы, соседней с сульфинильной группой. Спектр ЯМР ¹Н кетосульфоксида (28) содержит сигнал протонов метиленовой группы, соседней с сульфинильной группой, представленный двумя синглетами (3.94 м.д. и 4.10 м.д.), что также свидетельствует об образовании смеси двух диастереомеров.

Таблица 8

Окисление полифункциональных сульфидов

Сульфид	Вариант подачи окислителя	Растворитель	Конверсия сульфида, %	Выход сульфоксида, %
24	1	CH ₂ Cl ₂	98	91
	2	CH ₂ Cl ₂	96	94
	3	CH ₂ Cl ₂	97	87
25	1	C ₂ H ₅ OH	95	97
	2	C ₂ H ₅ OH	97	98
	3	C ₂ H ₅ OH	97	97
26	2	CH ₂ Cl ₂	99	95
	3	CH ₂ Cl ₂	99	97

Получены с выходом 87-98 % сульфоксиды, не содержащие примеси сульфона. Структура полученных сульфоксидов доказана методами ИК- и ЯМР-спектроскопии. Таким образом, показано, что окисление полифункциональных сульфидов ClO₂ протекает с высокой хемоселективностью.

Установлено, что окисление сульфидов с различными функциональными группами в мягких условиях протекает по атому серы с образованием сульфоксидов, не затрагивая другие функциональные группы.

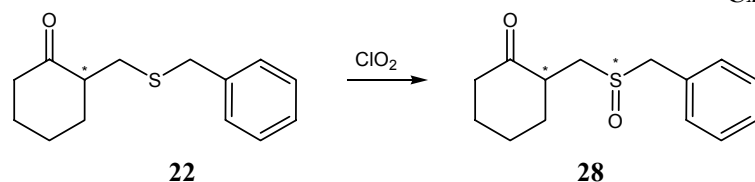
4. Хиральное окисление сульфидов

Хиральные сульфоксиды являются важным классом органических соединений, находящим широкое применение в асимметрическом синтезе. Высокая эффективность использования сульфоксидов в асимметрических трансформациях во многом объясняется большой конфигурационной стабильностью сульфоксидной группы. Значительный интерес к хиральным сульфоксидам поддерживается также благодаря выделению природных соединений, содержащих асимметрическую сульфоксидную группу, и обнаружению биологически активных сульфоксидов определенной конфигурации.

Существует несколько основных подходов к получению хиральных сульфоксидов с высокой энантиомерной чистотой: асимметрический синтез, в котором сульфогруппа вводится в уже имеющееся оптически активное соединение, и асимметрическое окисление соответствующих сульфидов.

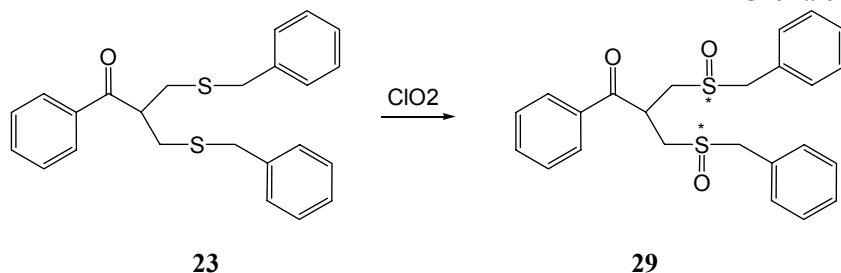
Хиральное окисление сульфидов проведено на примере природных оптически активных серосодержащих аминокислот. В качестве субстратов окисления использованы: метионин (30) и производные

Схема 5

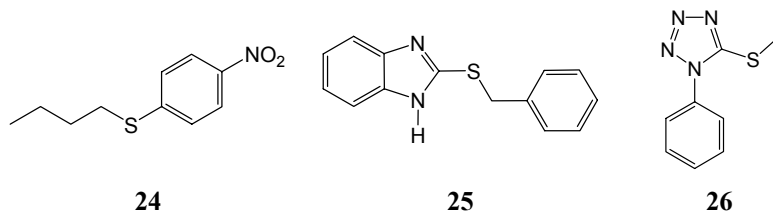


Кетосульфоксид (29) с выходом 62 % получен при окислении кетосульфида (23) при соотношении сульфид/окислитель, равный 1/1, и комнатной температуре (Схема 6). Полученный кетосульфоксид (29) содержит два асимметрических центра (хиральную серу), поэтому продуктом реакции является также смесь диастереомеров, образование которой подтверждается наличием в спектрах ЯМР ¹H двух синглетов метиленовых групп, соседних с сулфинильными группами, в области 3.87 м.д. и 4.04 м.д.

Схема 6

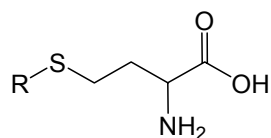


1-Бутилтио-4-нитробензол (24), 2-бензилтио-1H-бензоимидазол (25) и 5-метилтио-1-фенил-1H-тетразол (26) окислены при температуре 20 °С, соотношении сульфид/окислитель, равном 1/1 и при различных вариантах подачи диоксида хлора (табл. 9). Выбор растворителя связан с индивидуальной растворимостью каждого сульфида.

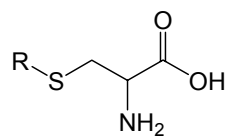


цистеина: S-метил-L-цистеин (**31**), S-бензил-L-цистеин (**32**), S-тримил-L-цистеин (**33**).

Подобраны условия селективного окисления (соотношение субстрат/реагент, температура и продолжительность проведения реакции). Подбор соотношения субстрат/реагент проводили при комнатной температуре. Т.к. серосодержащие аминокислоты плохо растворяются в органических растворителях, окисление проводили водным раствором ClO_2 , и субстрат загружали непосредственно в раствор окислителя. За ходом реакции следили методом ТСХ. В результате проведенных исследований установлено, что при соотношении метионин/ ClO_2 , равном 1/0,5, окисление проходит не полностью. При соотношении 1/1 образуется селективно метионин-оксид при полной конверсии метионина. При соотношении метионин/ ClO_2 , равном 1/1,5, образуется метионин-сульфон.



(30) R=CH₃



(31) R=CH₃

(32) R=Bn

(33) R=C(Ph)₃

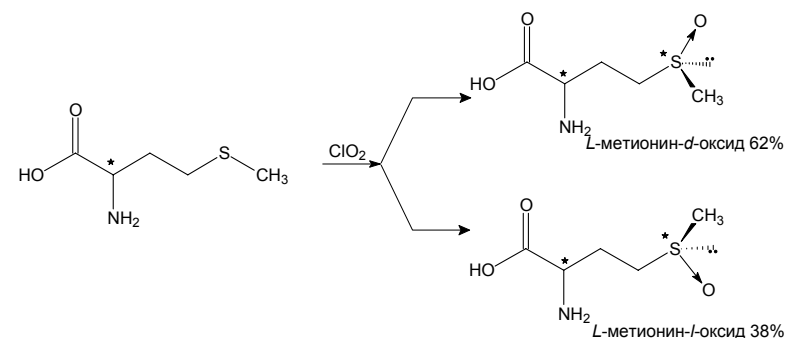
Т.к. сульфоксид селективно образуется при соотношении субстрат/реагент, равном 1/1, в дальнейшем для определения продолжительности реакции на окисление применялось именно это соотношение, и контролировался процесс окисления метионина в интервале от 5 до 120 мин при температуре 20 °С. По полученным результатам можно сделать вывод, что при соотношении 1/1 метионин-оксид образуется через 90 мин. Дальнейшее увеличение продолжительности реакции не ведет к образованию сульфона.

Изменялся температурный режим реакции. Был изучен ход реакции при 30 °С и 50 °С. При соотношении 1/1 метионин-оксид образуется через 70 мин при температуре 30 °С и через 40 мин при температуре 50 °С.

Установлено, что оптимальными условиями окисления метионина до метионин-оксида является соотношение субстрат/реагент – 1/1, температура реакции 20-30 °С, продолжительность реакции 90 мин. При этих условиях метионин селективно окисляется до метионин-оксида с выходом 97 %. В ИК-спектрах исходного и окисленного метионина наличие полос поглощения в областях 1595 см⁻¹ (C=O) и 1520 см⁻¹ (N-H) свидетельствует о сохранении карбоксильной и аминогрупп в продукте

реакции, а появление полосы поглощения в области 1030 см⁻¹ (S=O) указывает на образование сульфоксида. В спектре ЯМР ¹H окисленного соединения наблюдается смещение сигналов протонов в область слабого поля за счет появления сульфоксидной группы.

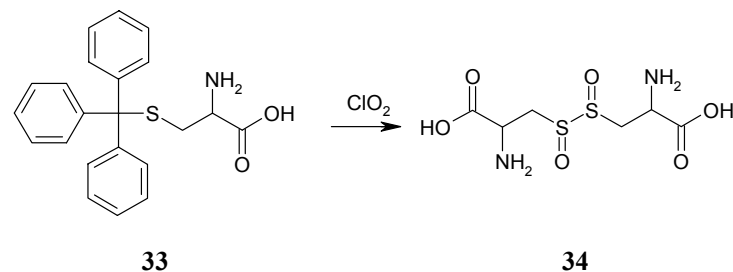
При окислении L-метионина (ee 98 %) образуется сульфоксид в виде смеси двух диастереоизомеров, которая была разделена перекристаллизацией из метанола. Получены две фракции: L-метионин-d-оксид, нерастворимый в метаноле с $[\alpha]_D^{20} +60^\circ$ и L-метионин-l-оксид, растворимый в метаноле с $[\alpha]_D^{20} -68^\circ$.



Производные цистеина (**31**, **32**) окислены при соотношении субстрат/окислитель, равном 1/1, температуре реакции 20 °С. Продуктами реакций также являются соответствующие сульфоксиды в виде смесей диастереоизомеров. Выход окисленных продуктов составил 95-97 %.

Окисление S-тримил-L-цистеина (**33**) приводит к отщеплению S-тримильной группы с образованием трифенилметилкатиона и промежуточного комплекса, из которого образуется диаланиндисульфид. Это объясняется тем, что реакция окисления протекает по радикальному механизму. Диаланиндисульфид впоследствии окисляется до соответствующего дисульфоксида (**34**) с выходом 95 % (схема 7).

Схема 7



В ИК-спектре полученного соединения полоса поглощения в области 1648 см^{-1} соответствует карбоксильной группе, в области 1496 см^{-1} - аминогруппе, появившаяся полоса поглощения в области 1048 см^{-1} указывает на образование сульфоксида. В спектре ЯМР ^1H не наблюдаются сигналы протонов тритильной группы.

Таким образом, на примере серосодержащих аминокислот показана возможность хирального окисления сульфидов диоксидом хлора с использованием хирального субстрата.

Выводы:

1. Разработан новый эффективный метод хемоселективного окисления органических сульфидов различного строения диоксидом хлора.
2. Установлено, что селективность окисления сульфидов до сульфоксидов контролируется мольным соотношением субстрат/окислитель, температурой и порядком подачи реагентов.
3. Показано, что оптимальным мольным соотношением субстрат/окислитель, при котором достигается максимальная селективность окисления диалкил-, диарил-, алкиларилсульфидов, является мольное соотношение 1/0,5. Полифункциональные сульфиды и серосодержащие аминокислоты селективно окисляются до сульфинильных производных при мольном соотношении 1/1. Дальнейшее увеличение соотношения приводит к образованию сульфонов.
4. Установлено, что при прямом порядке подачи реагентов преимущественно образуются сульфоксиды. Для получения сульфона применим обратный порядок подачи реагентов. При смешивании органических сульфидов и раствора ClO_2 реакция протекает не всегда селективно.
5. Определено влияние температуры на скорость и селективность реакции: при температуре $20\text{ }^\circ\text{C}$ диалкил-, диарил-, алкиларилсульфиды селективно окисляются до сульфоксидов, при повышении температуры снижается селективность окисления сульфидов, при понижении замедляется скорость реакции.
6. Показано, что природа субстрата и вариант подачи окислителя не оказывают значительного влияния на селективность окисления.
7. Выявлено, что окисление нитро-, amino-, имидазол-, тетразолзамещенных сульфидов протекает по атому серы, не затрагивая другие функциональные группы.
8. Природные оптически активные серосодержащие аминокислоты окисляются диоксидом хлора с образованием хиральных сульфоксидов.

Основные результаты работы изложены в следующих публикациях:

1. **Кучин А.В., Рубцова С.А., Карманова Л.П., Субботина С.Н., Логинова И.В.** Селективное окисление диалкилсульфидов в диалкилсульфоксиды диоксидом хлора // Изв. АН. Сер. хим. – 1998. – №10. – С. 2110.
2. **Кучин А.В., Рубцова С.А., Логинова И.В., Субботина С.Н.** Диоксид хлора – новый окислитель сульфидов и сульфоксидов // ЖОрХ. – 2000. – № 12. – С. 1873-1874.
3. **Кучин А.В., Рубцова С.А., Логинова И.В.** Реакции диоксида хлора с органическими соединениями. Хемоселективное окисление сульфидов в сульфоксиды диоксидом хлора // Изв. АН. Сер. хим. – 2001. – № 3. – С. 813-816.
4. **Рубцова С.А., Кучин А.В., Карманова Л.П., Логинова И.В.** Способ получения сульфоксидов // Патент РФ № 2127258, 1999.
5. **Кучин А.В., Рубцова С.А., Карманова Л.П., Субботина С.Н., Логинова И.В.** Способ получения сульфоксидов // Патент РФ № 2139275, 1999.
6. **Кучин А.В., Карманова Л.П., Рубцова С.А., Логинова И.В., Антонова С.Ю., Ипатова Е.У.** Селективное окисление диоктилсульфида в диоктилсульфоксид диоксидом хлора // Труды Коми НЦ УрО РАН «Проблемы химии древесины и лесохимии». – Сыктывкар, 1997. – С. 31-34.
7. **Логинова И.В., Рубцова С.А.** Синтез и окисление кетосульфидов // Труды Коми НЦ УрО РАН «Химия высокомолекулярных соединений, лесохимия и органический синтез» – Сыктывкар, 2002. – С. 54-60.
8. **Логинова И.В., Рубцова С.А., Кучин А.В.** Окисление серосодержащих аминокислот диоксидом хлора // Труды Коми НЦ УрО РАН «Химия и технология растительных веществ». – Сыктывкар, 2002. – С. 75-82.
9. **Рубцова С.А., Кучин А.В., Карманова Л.П., Рубцова С.А., Логинова И.В., Субботина С.Н.** Новый метод получения сульфоксидов и сульфонов с использованием диоксида хлора // Сборник научных трудов Международного симпозиума по химии и применению фосфор-, сера- и кремнийорганических соединений «Петербургские встречи-98». – Санкт-Петербург, 1998. – С. 125.
10. **Рубцова С.А., Логинова И.В., Лезина О.М., Субботина С.Н., Кучин А.В.** Использование диоксида хлора в реакциях окисления органических соединений серы // Сборник научных трудов IV Международного симпозиума по химии и применению фосфор-, сера- и кремнийорганических соединений «Петербургские встречи». – Санкт-Петербург, 2002. – С. 74.

11. **Логинова И.В., Рубцова С.А., Кучин А.В.** Окисление полифункциональных сульфидов диоксидом хлора // Сборник научных трудов IV Международного симпозиума по химии и применению фосфор-, сера- и кремнийорганических соединений «Петербургские встречи». – Санкт-Петербург, 2002. – С. 164.
12. **Kuthin A.V., Rubtsova S.A., Karmanova L.P., Loginova I.V., Subbotina S.N.** Selective conversion of sulfides into sulfoxides and sulfones with chlorine dioxide // International Memorial I. Postovsky Conference on Organic Chemistry, 1998. – Ekaterinburg. – P. 112.
13. **Rubtsova S.A., Kuthin A.V., Karmanova L.P., Loginova I.V., Subbotina S.N.** A novel method of sulfoxides and/or sulfones synthesis by chlorine // 12th International Conference of Organic Synthesis. Venezia, Italy. – 1998. – P. 434.
14. **Kuthin A.V., Rubtsova S.A., Loginova I.V.** Chemoselective Oxidation of Sulfides to Sulfoxides and Sulfones with Chlorine Dioxide // Abstr. of 13th Inter. Conf. of Organic Synthesis. – Warsaw, 2000. – P. 205.
15. **Логинова И.В., Рубцова С.А., Кучин А.В., Полукеев В.А.** Хемоселективное окисление полифункциональных сульфидов диоксидом хлора // Тезисы докладов XVII Менделеевского съезда по общей и прикладной химии. – Казань, 2003. – С. 33.
16. **Рубцова С.А., Логинова И.В., Лезина О.М., Субботина С.Н., Кучин А.В.** Реакции диоксида хлора с органическими соединениями серы // Тезисы докладов XVII Менделеевского съезда по общей и прикладной химии. – Казань, 2003. – С. 216.
17. **Кучин А.В., Рубцова С.А., Логинова И.В., Ятлук Ю.Г.** Окисление кетосульфидов диоксидом хлора // Тезисы докладов XX Всероссийской конференции по химии и технологии органических соединений серы. – Казань, 1999. – С. 87.

Лицензия № 0047 от 10.01.1999
Заказ № 43 Тираж 100 экз.

Издательство Коми научного центра УрО РАН
167982, ГСП, г. Сыктывкар, ул. Первомайская, 48